

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
11 DE 3238984 A1

51 Int. Cl. 3:  
A61K31/57

54

21 Aktenzeichen:  
22 Anmeldetag:  
43 Offenlegungstag:

P 32 38 984.1  
21. 10. 82  
5. 5. 83

DE 3238984 A1

30 Unionspriorität: 32 33 31

26.10.81 FR 8120034

72 Erfinder:

gleich Anmelder

71 Anmelder:

Besins, Jean Louis Abel, 75018 Paris, FR

74 Vertreter:

Berendt, T., Dipl.-Chem. Dr.; Leyh, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.,  
Pat.-Anw., 8000 München

Behördeneigentum

54 Arzneimittel auf Basis von Progesteron

Arzneimittel auf Basis von Progesteron für die Behandlung von Erkrankungen der weiblichen Brust, wie z.B. der Mastodynie und Mastopathie. Dieses Arzneimittel ist dadurch gekennzeichnet, daß das Progesteron in Form eines Gels vorliegt, das auf perkutanem Wege verabreicht werden kann.

(32 38 984)

DE 3238984 A1

ORIGINAL INSPECTED

BUNDESDRUCKEREI BERLIN 03. 83 308 018/849

3/70

21.10.82

3238984

1

Patentanwälte  
Dr. rer. nat. Thomas Berendt  
Dr.-Ing. Hans Leyh  
Munich Wiener Str. 20 - D 8000 München 80

5

A 14 586

10 Anmelder: Jean Louis Abel BESINS  
23, rue Raynouard  
F-75016 Paris

P a t e n t a n s p r ü c h e

15

1. Arzneimittel auf Basis von Progesteron für die Behandlung von Erkrankungen der weiblichen Brust, insbesondere der Mastodynie und Mastopathie, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Gels vorliegt, das  
20 auf perkutanem Wege verabreicht werden kann.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich dabei um ein Hydroalkoholgel handelt.

25 3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 % reines Progesteron enthält.

4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Hilfsstoff enthält, der besteht  
30 aus einem Carboxypolyvinylpolymeren, Triäthanolamin, 95 %igem Alkohol und gereinigtem Wasser.

35

21.10.82

3238984

~~1~~ 2

1

5

A 14 586

10

Anmelder: Jean Louis Abel BESINS  
23, rue Raynouard  
F-75016 Paris

15

Arzneimittel auf Basis von Progesteron

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel auf Basis von Pro-  
20 gesteron für die Behandlung von Erkrankungen der Brust,  
wie z.B. der Mastodynie und Mastopathie. Dieses Arzneimittel  
ist dadurch gekennzeichnet, daß das Progesteron in Form  
eines Gels vorliegt, das auf perkutanem Wege verabreicht  
werden kann.

25

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß das Progesteron unter  
den Hormonsteroiden die Besonderheit hat, in der Haut in  
Derivate umgewandelt zu werden, deren hormonale Aktivität  
praktisch Null zu sein scheint. Daraus resultiert, daß dann,  
30 wenn eine Progesteronlösung auf perkutanem Wege verabreicht  
wird, 80 % der Steroide in der Haut abgebaut werden und nur  
20 % die Hautbarriere passieren können. Die perkutane  
Verabreichung von Progesteron bietet nun in der Pathologie  
der weiblichen Brust einen speziellen Vorteil, weil sie  
35 die Verabreichung und Konzentration einer beachtlichen Menge  
Progesteron in der Brust selbst des weiblichen Empfängers  
erlaubt. Im Gegensatz dazu wird eine für einen therapeuti-

BAD ORIGINAL

21.10.82

3238984

-2- 3

1 schen Effekt in dem Gebiet der weiblichen Brust gerade aus-  
reichende Konzentration bei Verabreichung auf oralem Wege  
oder durch Injektion häufig nur auf Kosten einer übermäßig  
5 hohen Aktivität in dem Bereich des Uterus erzielt, die  
manchmal eine Atrophie des Endometriums, ja sogar eine  
Metrorrhagie mit sich bringt. Die perkutane Verabreichung  
erlaubt somit die Umkehr der Ungleichheit der jeweiligen  
Konzentrationen und die Erzielung des gewünschten Effektes  
in der Brustdrüse, ohne daß eine unerwünschte Wirkung im  
10 Uterus erzielt wird.

Erfindungsgemäß wird das Progesteron nun auf perkutanem  
Wege verabreicht in Form eines Hydroalkoholgels mit einer  
Konzentration von 1 %. Das heißt, anders ausgedrückt, auf  
15 100 g Zusammensetzung liegt das Progesteron in einer Menge  
von 1 g vor und der Hilfsstoff besteht aus einem Carboxy-  
polyvinylpolymeren, Triäthanolamin, 95 %igem Alkohol und  
gereinigtem Wasser. Das Progesteron wirkt im Gebiet der  
Brust der durch die Östrogene hervorgerufenen Vergrößerung  
20 der Kapillarpermeabilität entgegen, es nimmt am Wachstum  
und der Differenzierung der Galactophoren und der Acinen  
teil und blockiert den Zyklus der schnellen Epithelmitosen,  
die durch die Östrogene hervorgerufen werden.

25 Die Verabreichung von reinem Progesteron auf perkutanem  
Wege erlaubt die Behandlung und Vorbeugung der vasculären  
und zellulären Effekte eines lokalen Defizits an Progester-  
on im Bereich der Brüste. Es kann in allen Fällen der  
gutartigen Brustpathologie, wie z.B. der Mastodynie, Masto-  
30 pathie, und zur Verhinderung von Rezidiven (Cysten, Adeno-  
fibromen) verwendet werden.

Es wurden therapeutische Versuche mit einer Gruppe aus 52  
Frauen auf zweierlei Weise wie folgt durchgeführt:

35 In einer ersten Gruppe wurde 26 Patientinnen nur Progester-  
on auf perkutanem Wege verabreicht, während in einer zwei-  
ten Gruppe von 26 Patientinnen das Progesteron perkutan  
in Kombination mit einem synthetischen Luteomimetikum,

1 einem Östroprogestativum oder einem anderen Arzneimittel  
mit hormonaler Zielrichtung verabreicht wurde.

In jeder der beiden Gruppen von 26 Patientinnen wurden ge-  
5 zählt die essentiellen Mastodynien, d.h. die schmerzhaft-  
ten Blutandrangphänomene ohne morphologisches Substrat bei  
der physischen Untersuchung (4 mal in der Gruppe 1, 6 mal  
in der Gruppe 2); eine Mastopathie in Form einer isolierten  
Cystendystrophie oder in Form von multiplen Mikrocysten ohne  
10 Mastodynie (5 mal in der Gruppe 1, 4 mal in der Gruppe 2);  
eine Brustdystrophie kombiniert mit einer Mastodynie (13  
mal in der Gruppe 1, 8 mal in der Gruppe 2); die Existenz  
von gutartigen Formationen in der Brust in Kombination  
oder nicht mit einer Mastodynie und/oder einer Cystendystro-  
15 phie (4 mal in der Gruppe 1, 8 mal in der Gruppe 2).

Bei den 52 vorgenannten Patientinnen wurde das Progesteron  
auf perkutanem Wege in Form eines Hydroalkoholgels mit einer  
Konzentration von 1 % verabreicht. Eine Dosis von 5 g wurde  
20 jeden Tag auf den beiden Brüsten verteilt ab Beginn des  
Zyklus und während der Regel für eine Dauer von 1 Monat,  
dann in einem zweiten Teil des Zyklus in den beiden folgen-  
den Monaten.

25 In der Gruppe 1 waren die Ergebnisse ausgezeichnet in 8 Fäl-  
len und gut in 7 Fällen. Die Ergebnisse wurden als ausge-  
zeichnet angesehen, wenn bei den Patientinnen eine Besse-  
rung oder ein Verschwinden der Mastodynie, ein Rückgang  
der Brustschwellung unter Verschwinden der Phänomene der  
30 lokalen Hauthypervaskularisation beobachtet wurde und, wenn  
diese von einer Mastopathie begleitet war, wenn diese sich  
rückbildete. Die Ergebnisse wurden als gut angesehen, wenn  
die Mastodynie verschwand und das Mastoseelement bestehen  
blieb, und sie wurden als mittelmäßig angesehen, wenn  
35 Störungen bestehen blieben, die jedoch gemildert waren.  
In der Gruppe 1 wurden nur 7 mittelmäßige Fälle und 3  
Mißerfolge erhalten.

21.10.82

3238984

-A- 5

1 Bei den Patienten der Gruppe 2 waren die Ergebnisse variabel  
als Funktion der therapeutischen Verabreichung von Proge-  
steron auf perkutanem Wege und der Luteomimetika auf oralem  
5 tisch allen Typen der Kombination wurde stets eine Mehrzahl  
von Fällen mit ausgezeichneten oder guten Ergebnissen er-  
halten. Die allgemeine Verträglichkeit war in allen Fällen  
ausgezeichnet. Es wurde keine Auswirkung der perkutanen  
Therapie durch das Progesteron auf den Menstrualzyklus,  
10 weder auf die digestive Funktion insbesondere in der Leber  
noch eine Gewichtszunahme, wie sie bei der oralen Verabrei-  
chung von Luteomimetika oder Östroprogestativa feststellbar  
ist, festgestellt. Es wurde darüber hinaus keine lokale  
Hautunverträglichkeit bei der Verabreichung, weder ein  
15 Allergiephänomen noch eine Hautpigmentation festgestellt.

---.

20

25

30

35

BAD ORIGINAL